

Вплив імунотерапії на стан цитокінів (Іл-1 β , Іл-10, γ -інтерферону, Іл-4) і ростового фактору (TGF-1 β) в сироватці крові хворих з фронто-орбітальною травмою в віддаленому періоді після хірургічного лікування з використанням біокомпозиційного матеріалу

О. Д. Бондарчук^{1,2}, канд. мед. наук; В. В. Кіщук¹, д-р мед. наук, професор;

О. Ф. Мельников³, д-р мед. наук, професор; М. Д. Тимченко³, канд. біол. наук; Н. Д. Дідик², лікар

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; Вінниця (Україна)

² Обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова; Вінниця (Україна)

³ ДУ "Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України"; Київ (Україна)

E-mail: eskulap20009@gmail.com

Ключові слова:

фронто-орбітальна травма, імуноглобуліни, цитокіни, ростовий фактор, імунні комплекси, гуморальні аутоімунні реакції, БКС «Синтекіста»

Актуальність. Післяопераційний відновлювальний період у частини хворих характеризується в'ялим перебігом загоєння, ліквореєю і дисбалансом системних факторів імунітету. Зокрема, виявлено зниження рівня трансформуючого фактора росту – TGF-1 β , інтерферона- γ , підвищення прозапального цитокіна інтерлейкіна-1 β 0 і загального імуноглобуліна класу Е. З урахуванням виявлених відхилень нами була запропонована схема реабілітації з використанням імунотерапевтичного матеріалу, стимулятора продукції γ -інтерферона, антигістамінів і вітамінів А, Е, Д.

Мета. Вивчити зміни показників імунного статусу – цитокінів (Іл-1 β , Іл-10, γ -інтерферону, Іл-4) і ростового фактору (TGF-1 β) в сироватці крові хворих з травмами фронто-орбітальної ділянки при неблагоприємному післяопераційному перебігу після хірургічного лікування з використанням біокомпозиційного матеріалу і після імунотерапії.

Матеріал і методи. В сироватці крові досліджували вміст імуноглобулінів класів М, Е, інтерлейкінів – Іл-1 β , Іл-10, Іл-4, γ -інтерферона, трансформуючого ростового фактору – TGF-1 β у 10 хворих з травмою лобної кістки (ТЛК) після хірургічного лікування з використанням біокомпозиційного матеріалу у віддаленому періоді при неблагоприємному післяопераційному перебігу до і після використання імунотерапевтичної терапії. Контрольна група – 10 практично здорових осіб.

Результати. У хворих з ТЛК з проблемним перебігом післяопераційного періоду відмічена відсутність змін в рівні імуноглобулінів М і Е, активація Іл-1 β (48,5 \pm 6,3 пмл), Іл-10 (4,8 \pm 1,0 пг/мл) порівняно з контролем (12,8 \pm 3,2 пг/мл і 1,6 \pm 0,3 пг/мл, відповідно). Тим часом відмічається зниження ростового фактору TGF-1 β (1,6 пг/мл) і γ -інтерферону (1,8 \pm 0,5 пг/мл) порівняно з контролем (4,5 пг/мл і 15,4 \pm 3,5 пг/мл, відповідно). Використання імунотерапевтичної терапії сприяло нормалізації цих показників і процесів регенерації. Аутоімунних реакцій гуморального плану у хворих з ТЛК всіх груп не виявлено.

Висновки. При проблемній регенерації тканин у хворих з ТЛК після хірургічного лікування з використанням біокомпозиційного матеріалу підвищується рівень про- і протизапальних цитокінів (Іл-1 β і Іл-10), знижується вміст в крові трансформуючого фактора росту- β (TGF-1 β) і, особливо, γ -інтерферону, що можливо розглядати як патогенетично значущі фактори, які беруть участь в процесах регенерації. Використання імунотерапевтичної терапії сприяє нормалізації рівня цитокінів трансформуючого фактора росту- β (TGF-1 β) і γ -інтерферону і, як наслідок, процесів регенерації.

Актуальність. В останні роки при хірургічному лікуванні травм лобної кістки (ТЛК) використовуються синтетичні композиції на основі гідроапатитів (Синтекіста), які здатні прискорювати остеогенез і попереджувати розвиток ліквореї та інших посттравматичних ускладнень [5, 6]. Як правило, перебіг післяопераційного періоду після хірургічного лікування проходить без ускладнень, проте, як показано нами в

попередньому повідомленні частина хворих має проблемний характер у відновлювальному періоді, який заключається у в'ялому перебігу загоєння, ліквореї і дисбалансі системних факторів імунітету, які мають відношення до процесів регенерації. Наприклад, вияв-

лено зниження рівня трансформуючого фактора росту – TGF-1 β , а також ключового цитокіна інтерферона- γ , підвищення прозапального цитокіна-інтерлейкіна-1 β 0 і загального імуноглобуліна класу E. З урахуванням виявлених відхилень в статусі хворих з проблемним характером перебігу післяопераційного періоду, нами була запропонована схема реабілітації, яка включала імунокоректор, стимулятор продукції γ -інтерферона, антигістамінний засіб з протинабряковою дією, а також групу вітамінів А, Е, Д [5, 6].

Мета. Вивчити показники імунного статусу – цитокинів (Іл-1 β , Іл-10, γ -інтерферону, Іл-4) і ростового фактору (TGF-1 β) в сироватці крові хворих з травмами фронто-орбітальної ділянки при неблагоприємному післяопераційному перебігу після хірургічного лікування з використанням біокомпозиційного матеріалу до і після імунокорекції.

Матеріал і методи

Проведено імунологічне обстеження 10 хворих з ТЛК, які пройшли хірургічне лікування з використанням біокомпозиційного препарату Синтекість і мали проблемне загоєння у віддалений період – через 9 місяців після проведеного хірургічного лікування.

Забір крові, із якої готували сироватку для дослідження, проводився надщесерця із ліктьової вени у кількості 10 мл. В сироватці крові досліджували вміст імуноглобулінів класів М і Е шляхом використання імуноферментного методу (реактиви ООО Хема-Медика, РФ і рідера Labline, Австрія). Крім того визначали вміст інтерлейкінів 1 β – Іл-1 (прозапальний цитокін) і інтерлейкін-10 – Іл-10 (протизапальний цитокін), інтерлейкін-4 – протизапальний, γ -інтерферона, а також трансформуючого ростового фактору – TGF-1 β – реактиви ООО Цитокін і Вектор-Бест (РФ).

З урахуванням виявлення відхилень в системному імунному статусі і відповідно рекомендаціям провідних клінічних імунологів [1,4] щодо проведення імунореабілітаційної терапії, в якості імунокоректора і антифлогістика використали фітопрепарат Імупрет (Bioponica AG, Німеччина), який призначали по 25 краплі 4 рази на добу протягом двох тижнів. В якості індуктора інтерферону і репаранта використовували Ербісол по 2 мл ввечері внутрішньом'язово на протязі 20 днів. Антигістамінна терапія була представлена препаратом Еріус – 1 таблетка на ніч на протязі 10 днів. Жиророзчинні вітаміни використовували окремо: вітаміни А і Е використовували у вигляді препарату Аевіт (КВЗ, Україна) 1-2 капсули на добу на протязі 20 днів, вітамін Д3 – у вигляді профілактичної дози препарату Ергокальциферол (Лекхім, Польща). Через тиждень після закінчення курсу лікування проводили повторне обстеження хворих. Всі дослідження проведено згідно рішення Гельсінкської конвенції. Контрольну групу представляли 10 практично здорових осіб аналогічного віку та гендерної відповідності.

Статистична обробка даних проведена з використанням непараметричного одностороннього критерію

U (Вілкоксона) і критерію t (Ст'юдента) відповідно до рекомендацій Є.В. Гублера (1990) [2,3] по програмі Біостатистика-6.

Результати та їх обговорення

Отримані дані про вміст імуноглобулінів класів М і Е в сироватці крові у хворих обстежуваних груп свідчать про відсутність достовірних відхилень в рівнях вказаних імуноглобулінів у пацієнтів з ТЛК до і після лікування порівняно з контролем (рис. 1, 2).

В таблиці 1 представлені дані по визначенню цитокинів з антагонічним характером впливу: Іл-1 β , Іл-10, γ -інтерферон і Іл-4.

Із представлених в таблиці даних слідує, що в групі з проблемним загоєнням у віддаленому періоді після лікування ТЛК до проведення імунокоригуючої терапії відмічалось підвищення цитокинів: прозапального – Іл-1 β і протизапального – Іл-10, значне зниження ключового фактору імунітету інтерферона- γ ($p < 0,05$) і незначне – інтерлейкіна-4 ($p > 0,05$). Після імунокорекції Іл-1 β знижувався, але залишався підвищеним у порівнянні з контролем. Протизапальний цитокін – Іл-10 значимо знижувався після імунокоригуючої терапії, а ключовий фактор імунітету інтерферон- γ навпаки під-

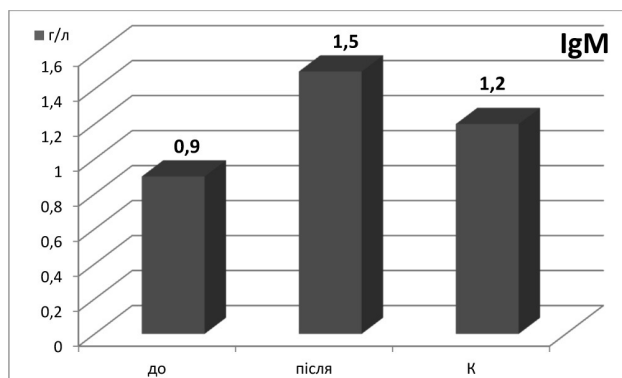


Рис. 1. Вміст імуноглобуліну класу М в сироватці крові хворих з ТЛК у віддаленому періоді до і після проведеного лікування з використанням імунореабілітації порівняно з контролем (К).

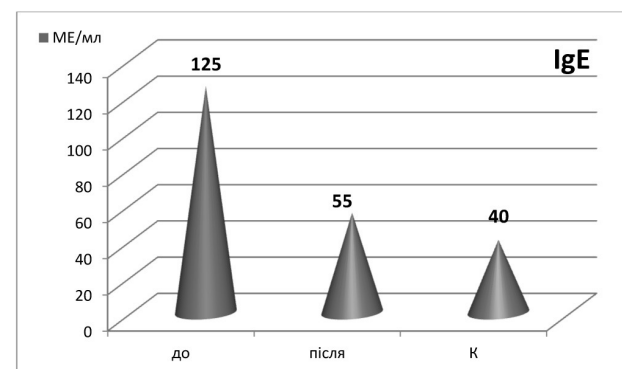


Рис. 2. Вміст IgE (МЕ/мл) в сироватці крові хворих з ТЛК у віддаленому періоді до і після лікування з використанням імунореабілітації порівняно з контролем (К).

Таблиця 1. Вміст цитокінів в крові хворих з ТЛК з проблемним загоєнням до і після проведеної імунореабілітації порівняно з контролем

№ п/п	Групи досліджених	Концентрація цитокінів, пг/мл			
		Іл-1 β	Іл-10	γ -інтерферон	Іл-4
1	Контроль n=10	12,8 \pm 3,2	1,6 \pm 0,3	15,4 \pm 3,5	2,2 \pm 0,3
2	До лікування n=10	48,5 \pm 6,5	4,8 \pm 1,0	1,8 \pm 0,5	2,0 \pm 0,3
3	Після лікування n=10	20,5 \pm 4,5	2,3 \pm 0,4	12,0 \pm 1,5	2,0 \pm 0,4
p		p ₁₋₂ <0,05; p ₁₋₃ >0,05	p ₁₋₂ <0,05; p ₁₋₃ >0,05	p ₁₋₂ <0,01; p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05	p ₁₋₂ >0,05

Примітка: p – рівень значимості різниці, n – кількість досліджених.

вищився, практично повертаючись до норми. Рівень інтерлейкіна-4 в досліджених групах практично залишався без змін. Використання комплексу лікувальних заходів по імунореабілітації у віддаленому періоді після лікування хворих з ТЛК при проблемному загоєнні дозволило значно покращити клінічний перебіг у таких пацієнтів і прискорити процес загоєння.

До проведення імунореабілітаційних заходів у хворих з ТЛК з проблемним відновленням було визначено, що вміст ростового фактору TGF-1 β в сироватці крові цих хворих знижений (1,6 пг/мл) порівняно з контролем (4,5 пг/мл), що опосередковано вказує на недостатню активність репараційних процесів [4, 7, 8, 9] та слабку активність Т-лімфоцитів [13]. Після імунотерапії спостерігалася тенденція до підвищення рівня цього ростового фактору (6,5 пг/мл) в сироватці крові (рис.3), що можливо розглядати як позитивний момент в активації процесів регенерації [12, 13].

Таким чином, у хворих з ТЛК, пролікованих хірургічно з використанням біокомпозиційного матеріалу, що мали проблемний перебіг післяопераційного періоду, відмічаються відхилення в показниках імунітету, такі як активація про- і протизапальних інтерлейкінів. Це, відповідно сучасним даним, розглядається як прояв пролонгації процесу [10, 11, 12]. Патогенетичне значення має виражене зниження в крові ключового фактору імунітету – γ -інтерферона [3, 4], що припускає доцільним введення в комплексну терапію хворих з ТЛК з проблемним характером перебігу препаратів – індукторів синтезу інтерферонів. Ослаблення процесів реституції у хворих з проблемним характером перебігу пояснюється і зниженням рівня ростових факторів, зокрема, трансформуючого фактору росту – TGF-1 β , який грає важливу роль в процесах регенерації більшості тканин організму [5], в групі хворих з ТЛК і проблемним післяопераційним періодом до імунореабілітації на 86% менший, ніж у цих самих хворих після проведеної запропонованої терапії. Використання імунореабілітації у хворих з ТЛК з проблемним характером перебігу післяопераційного періоду сприяє покращенню імунологічних показників і клінічного статусу пацієнтів.

корегуючої фармакотерапії у хворих з проблемним характером перебігу післяопераційного періоду сприяє покращенню імунологічних показників і клінічного статусу пацієнтів.

Висновки

1. Виявлено, що при проблемній регенерації тканин у хворих з ТЛК після хірургічного лікування з використанням біокомпозиційного матеріалу підвищується рівень про- і протизапальних цитокінів (Іл-1 β Іл-10), знижується вміст в крові трансформуючого фактору росту- β (TGF-1 β) і, особливо, γ -інтерферону, що можливо розглядати як патогенетично значущі фактори, які беруть участь в процесах регенерації.

2. Використання імунотерапії сприяє нормалізації рівня цитокінів (Іл-1 β Іл-10), трансформуючого фактору росту- β (TGF-1 β) і γ -інтерферону і, як слід, процесів регенерації.

Література

1. **Горбунов В. И.** Иммунология травматической болезни головного мозга / В. И. Горбунов, Л. В. Лихтерман, И. В. Ганнушкина. – Л.: Ульяновск, 1996. – 528 с.
2. **Гублер Е. В.** Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. – Л.: Медицина, 1990. – 176 с.
3. **Демьянов А. В.** Диагностическая ценность исследованной уровня цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. Г. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3. – С. 20–28.
4. **Дранник Г. Н.** Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – Киев: Полиграф плюс, 2010. – 552 с.
5. Зміни гуморального системного імунітету, як об'єктивний критерій процесу реабілітації хворих на фронто-базальну травму / В. В. Кіщук, О. Д. Бондарчук, І. В. Дмитренко [та ін.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 5с. – С. 45.
6. **Кіщук В. В.** Використання біокомполітів „Синтектіст” для ліквідації кісткових, ЛОР-органів / В. В. Кіщук, О. Д. Бондарчук // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2007. – № 5с. – С. 43–44.
7. **Ковальчук Л. В.** Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 640 с.
8. **Лисяний Н. И.** Особенности развития аутоиммунных реакций при повторной ЧМТ / Н. И. Лисяний, Е. Г. Педаченко, Н. В. Каджая // Иммунология та алергологія. – 2006. – № 3. – С. 53–56.
9. **Насонов Е. Л.** Методические аспекты определения циркулирующих иммунных комплексов с использованием полиэтиленгликоля / Е. Л. Насонов // Тер. архив. – 1987. – № 4. – С. 38–45.
10. **Яковенко В. Д.** Экспериментально-клиническое обоснование алергодиагностики хронического тонзиллита : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : 14.00.04/ Киевский НИИ отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко / В. Д. Яковенко. – Киев, 1985. – 26 с.

11. Кебот А. Экспериментальная иммунохимия / А. Кебот, М. Майер. – М. : Мир. (пер. с англ.), 1968. – 683 с.
12. Matricon J. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease / J. Matricon, N. Barnish, D. Ardid // Self.Nonsel. – 2010. – Vol. 1. – № 4. – P. 299–309.
13. The association of leukocytes with secondary brain injury / J. Zhuang, S. Shacktoro, J. D. Schmoker [et al.] // Trauma. – 1993. – Vol. 35. – P. 415–422.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 02.04.2020

Влияние иммунокоррекции на состояние цитокинов (Ил-1 β , ИЛ-10, γ -интерферона, Ил-4) и ростового фактора (TGF-1 β) в сыворотке крови больных с фронто-орбитальной травмой в отдаленном периоде после хирургического лечения с использованием биокомпозиционного материала

Бондарчук А. Д., Кищук В. В., Мельников А. Ф., Тимченко Н. Д., Дидык Н. Д.

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова; Винница (Украина)

Областная клиническая больница им. М.И. Пирогова; Винница (Украина)

ГУ "Институт отоларингологии им. проф. О. С. Коломийченко НАМН Украины"; Киев (Украина)

Актуальность. Послеоперационный восстановительный период у части больных характеризуется вялым течением заживления, ликвореей и дисбалансом системных факторов иммунитета. Например, выявлено снижение уровня трансформирующего фактора роста – TGF-1 β , интерферона- γ , повышение провоспалительных цитокинов-интерлейкина-1 β и общего иммуноглобулина класса E. С учетом выявленных отклонений нами была предложена схема реабилитации с использованием иммунокорректоров, стимулятор продукции γ -интерферона, антигистаминный, а также группу витаминов а, Е, Д.

Цель. Изучить изменения показателей иммунного статуса – цитокинов (Ил-1 β , Ил-10, γ -интерферона, Ил-4) и ростового фактора (TGF-1 β) в сыворотке крови больных с травмами фронто-орбитальной области при неблагоприятном послеоперационном течении после хирургического лечения с использованием биокомпозиционного материала и после иммунокоррекции.

Материал и методы. В сыворотке крови исследовали содержание иммуноглобулинов классов М, Е, интерлейкинов - Ил-1 β , Ил-10, Ил-4, γ -интерферона, трансформирующего ростового фактора - TGF-1 β у 10 больных с травмой лобной кости (ТЛК) после хирургического лечения с использованием биокомпозиционного материала в отдаленном периоде при неблагоприятном послеоперационном течении до и после использования иммунокорректирующей терапии. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц.

Результаты. У больных с ТЛК с проблемным течением послеоперационного периода отмечено отсутствие изменений в уровне иммуноглобулинов М и Е, активация Ил-1 β (48,5 \pm 6,3 ПМЛ), Ил-10 (4,8 \pm 1,0 пг/мл) по сравнению с контролем (12,8 \pm 3,2 пг/мл и 1,6 \pm 0,3 пг/мл соответственно). Между тем отмечается снижение ростового фактора TGF-1 β (1,6 пг/мл) и γ -интерферона (1,8 \pm 0,5 пг/мл) по сравнению с контролем (4,5 пг/мл и 15,4 \pm 3, 5 пг/мл соответственно). Использование иммунокорректирующей терапии способствовало нормализации этих показателей и процессов регенерации. Использование иммунокорректирующей терапии способствовало нормализации этих показателей и процессов регенерации. Аутоиммунных реакций гуморального плана у больных с ТЛК всех групп не выявлено.

Выводы. Выявлено, что при проблемной регенерации тканей у больных с ТЛК после хирургического лечения с использованием биокомпозиционного материала повышается уровень про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-10), снижается содержание в крови трансформирующего фактора роста- β (TGF-1 β) и, особенно, γ -интерферона, можно рассматривать как патогенетически значимые факторы, которые участвуют в процессах регенерации. Использование иммунокорректирующей терапии способствует нормализации уровня цитокинов трансформирующего фактора роста- β (TGF-1 β) и γ -интерферона и, следовательно, процессов регенерации.

Ключевые слова: фронто-орбитальная травма, иммуноглобулины, цитокины, ростовой фактор, иммунные комплексы, гуморальные аутоиммунные реакции, БКС «Синтекистка»